

12

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 84101179.4

51 Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 209/42  
 A 61 K 31/405

22 Anmeldetag: 06.02.84

30 Priorität: 07.02.83 DE 3304019

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
 22.08.84 Patentblatt 84/34

84 Benannte Vertragsstaaten:  
 BE CH DE FR GB IT LI NL

71 Anmelder: Kali-Chemie Pharma GmbH  
 Hans-Böckler-Allee 20 Postfach 220  
 D-3000 Hannover 1(DE)

72 Erfinder: Ohlendorf, Heinrich-Wilhelm, Dr. Dipl.-Chem.  
 Schuhmachersweg 18  
 D-3008 Garbsen 2(DE)

72 Erfinder: Kaupmann, Wilhelm, Dr. Dipl.-Chem.  
 St. Ingbert-Weg 9  
 D-3000 Hannover 71(DE)

72 Erfinder: Kühl, Ulrich G., Dr. med. vet.  
 Franzburger Strasse 10  
 D-3007 Gehrden 7(DE)

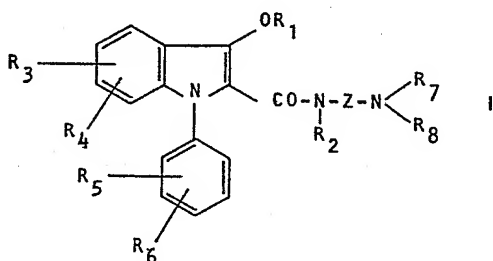
72 Erfinder: Buschmann, Gerd, Dr. med. vet.  
 Matthäikirchstrasse 27  
 D-3000 Hannover(DE)

72 Erfinder: Magda, Stephen John, Dr. Dipl.-Chem.  
 Gellertstrasse 24  
 D-3000 Hannover 1(DE)

74 Vertreter: Lauer, Dieter, Dr.  
 c/o Kali-Chemie AG Postfach 220 Hans-Böckler-Allee 20  
 D-3000 Hannover 1(DE)

54 1-Phenyl-2-aminocarbonylindol-Verbindungen sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

57 Neue 1-Phenyl-2-aminocarbonylindol-Verbindungen der allgemeinen Formel I



gegebenenfalls durch Hydroxy oder Acyloxy substituierte Alkylkette bedeutet, werden beschrieben. Die Verbindungen besitzen pharmakologische, insbesondere antiarythmische Eigenschaften.

worin R<sub>1</sub> eine aliphatische oder aromatische Acylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe bedeutet, R<sub>2</sub> Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet, R<sub>3</sub> Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy bedeutet, R<sub>4</sub> Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy bedeutet, R<sub>5</sub> die für R<sub>3</sub> und R<sub>6</sub> die für R<sub>4</sub> angegebene Bedeutungen besitzen oder R<sub>5</sub> Nitro oder Trifluormethyl bedeutet, falls R<sub>5</sub> Wasserstoff ist, R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub> je Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom eine heterocyclische Gruppe bilden, Z eine

KALI-CHEMIE PHARMA GMBH

1-Phenyl-2-aminocarbonylindol-Verbindungen  
sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und  
diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 3-Acyloxy- und  
3-Benzoyloxy-1-phenyl-2-alkylaminocarbonylindol-Verbindun-  
gen und deren Salze sowie diese Verbindungen enthaltende  
pharmazeutische Zubereitungen.

Das belgische Patent Nr. 701023 und das französische Pa-  
tent Nr. 1503908 beschreiben 2-Carboxamidoindol-Verbindun-  
gen, welche antiemetische und zentraldämpfende Wirkungen  
zeigen, und die französischen Patente Nr. 1527M und  
1313759 beschreiben 2-Carboxamidoindol-Verbindungen, wel-  
che ebenfalls antiemetische und daneben lokalanästhesie-  
rende und antifibrillatorische Eigenschaften besitzen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue 1-Phenyl-  
2-aminocarbonylindol-Verbindungen mit wertvollen pharma-  
kologischen Eigenschaften zu entwickeln.

Es wurde nun gefunden, daß die neuen in 3-Stellung durch  
Acyloxy oder Benzoyloxy substituierten 1-Phenyl-2-amino-  
carbonylindol-Verbindungen wertvolle pharmakologische Wir-  
kungen, insbesondere antiarrhythmische Wirkungen, besitzen  
und ein vorteilhaftes Wirkungsprofil mit guter therapeuti-  
scher Breite und geringer Toxizität aufweisen. Aufgrund

dieser Wirkungen sind die neuen Verbindungen als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von Herz-Rhythmusstörungen, geeignet.

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft daher neue 1-Phenyl-2-aminocarbonylindol-Verbindungen der allgemeinen Formel I

10

(siehe Formel I)

15

worin

R<sub>1</sub> eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls substituiert sein kann

- 20 durch eine Carboxyl- oder niedere Alkoxy-carbonylgruppe oder niederes Alkoxy oder Benzyloxy, oder

R<sub>1</sub> eine Gruppe a

25

(siehe Formel a)

- 30 bedeutet, worin n 0, 1, 2 oder 3 ist und R<sub>9</sub> und R<sub>10</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy oder, falls sie an 2 benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch gemeinsam Methylendioxy darstellen, oder, falls n 0 ist und R<sub>9</sub> Wasserstoff darstellt, R<sub>10</sub> auch Nitro oder Trifluormethyl bedeutet, oder

- 35 R<sub>1</sub> Benzyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1 bis 2 Substituenten aus der Gruppe niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Nitro und Halogen, bedeutet, R<sub>2</sub> Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet,

- R<sub>3</sub> Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy bedeutet,  
R<sub>4</sub> Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy bedeutet,  
5 R<sub>5</sub> Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen oder niederes Alkoxy bedeutet,  
R<sub>6</sub> Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Halogen oder, falls R<sub>5</sub> Wasserstoff ist, auch Nitro oder Trifluormethyl bedeutet,  
10 R<sub>7</sub> Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet,  
R<sub>8</sub> Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet, oder  
R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine heterocyclische Gruppe b bilden,

15

(siehe Formel b)

worin

- 20 X für eine Bindung, -CH<sub>2</sub>-, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-, O oder S steht,  
Z eine Alkylenkette mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls an einem nicht an Stickstoff gebundenen Kohlenstoff durch Hydroxy oder R'<sub>1</sub>O-Gruppe, worin R'<sub>1</sub> die für R<sub>1</sub> angegebene Bedeutung mit Ausnahme  
25 von gegebenenfalls substituiertem Benzyl besitzt, substituiert ist,  
sowie deren Säureadditionssalze.

- 30 Sofern in den Verbindungen der Formel I die Substituenten R<sub>3</sub> bis R<sub>8</sub> der Phenylringe eine niedere Alkylgruppe enthalten, kann diese gerade oder verzweigt sein und insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten. So kommen insbesondere Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl oder tert.-Butyl, bevorzugt Methyl oder Äthyl in Frage. Insbe-  
35 sondere bei Disubstitutionen an den Phenylringen stellen alkylhaltige Substituenten vorzugsweise Methyl oder Methoxy dar.

Als Halogensubstituenten in den Phenylringen kommen insbesondere Fluor, Chlor oder Brom, bevorzugt Chlor oder Brom, in Frage.

- 5 Die Substituenten  $R_3$  und  $R_4$  stellen vorzugsweise Wasserstoff oder Halogen dar. Die Substituenten  $R_5$  und  $R_6$  stellen vorzugsweise Wasserstoff, Halogen oder niederes Alkyl dar.
- 10 Der Substituent  $R_2$  steht insbesondere für Wasserstoff. Sofern  $R_2$  niederes Alkyl bedeutet, enthält dieses 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatome.

- 15 Falls  $R_7$  und/oder  $R_8$  eine niedere Alkylgruppe bedeuten, kann diese gerade oder verzweigt sein und insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten. Als Alkylgruppen kommen insbesondere Methyl-, Äthyl-, Propyl- und Butyl-Gruppen in Frage. Insbesondere steht die  $NR_7R_8$ -Gruppe für eine vorzugsweise unverzweigte Dialkylaminogruppe, beispielsweise
- 20 die Diäthylamino-Gruppe.

- Z stellt eine Alkylenkette mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen dar, vorzugsweise eine gerade Alkylenkette mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Falls Z eine durch Hydroxy oder  $R'_1O$
- 25 substituierte Alkylenkette bedeutet, stellt diese vorzugsweise eine 2-Hydroxypropylen- oder 2- $R'_1O$ -Propylen-Kette dar.

- 30 Sofern eine Acylgruppe oder eine substituierte Benzylgruppe  $R_1$  niederes Alkyl enthaltende Substituenten trägt, besitzen diese insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatome und stellen vorzugsweise Methyl oder Äthyl dar.

- 35 Eine Acylgruppe  $R_1$  stellt den Säurerest einer aliphatischen oder aromatischen Carbonsäure dar. Als aliphatische Carbonsäuren eignen sich niedere Monocarbonsäuren mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkylkette wie Essigsäure, Propionsäure oder Propan- und Butancarbonsäure.

ren. Ferner eignen sich substituierte niedere Carbonsäuren mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkylkette, z.B. niedere Dicarbonsäuren wie Bernsteinsäure oder deren niedere Monoalkylester, sowie durch niederes Alkoxy, insbesondere Methoxy oder Athoxy, oder Benzyloxy substituierte Monocarbonsäuren. Auch gegebenenfalls substituierte geradkettige oder verzweigte aliphatische Carbonsäuren mit bis zu 11 z.B. 5 bis 11 Kohlenstoffatomen in der Alkylkette sind geeignet wie beispielsweise Capronsäure, Caprylsäure oder Laurinsäure.

Als aromatische Säuren eignen sich gegebenenfalls substituierte Phenylalkylcarbonsäuren mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen in der Alkylenkette und insbesondere gegebenenfalls substituierte Benzoesäuren.

Als Beispiele von geeigneten Acylresten  $R_1$  seien genannt Acetyl, Propionyl, Isobutyryl, Valeroyl, Pivaloyl, Isovaleroyl, Dodecanoyl, Benzoyl, Chlorbenzoyl, Nitrobenzoyl, Methylbenzoyl, Methoxybenzoyl, Phenylacetyl, Hydroxycarbonyläthylcarbonyl, Methoxycarbonyläthylcarbonyl.

So gehören zu den erfindungsgemäßen Verbindungen unter anderen:

25

- 2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-3-pivaloyloxy-1-phenylindol,  
2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-propionyloxypropylaminocarbonyl]-3-propionyloxy-1-phenylindol,  
2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-3-isobutyryloxy-1-phenylindol,  
2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-3-dodecanoyloxy-1-phenylindol,  
2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-3-benzoyloxy-1-phenylindol,  
2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-3-o-chlorbenzoyloxy-1-phenylindol,  
2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-

30

35

- 3-m-chlorbenzoyloxy-1-phenylindol,  
2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-  
3-p-chlorbenzoyloxy-1-phenylindol,  
2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-  
5 3-p-nitrobenzoyloxy-1-phenylindol,  
2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-  
3-p-methylbenzoyloxy-1-phenylindol,  
2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-  
3-p-methoxybenzoyloxy-1-phenylindol,  
10 2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-  
3-m,p-dimethoxybenzoyloxy-1-phenylindol,  
2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-  
3-phenylacetoxy-1-phenylindol,  
2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-  
15 3-benzyloxy-1-phenylindol,  
2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-  
3-methoxycarbonylmethylcarbonyloxy-1-phenylindol,  
2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-  
3-hydroxycarbonyläthylcarbonyloxy-1-phenylindol,  
20 2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-  
3-methoxycarbonyläthylcarbonyloxy-1-phenylindol,  
2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-  
3-benzoyloxy-1-(4-chlorphenyl)-indol,  
2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-  
25 3-methoxyacetoxy-1-phenylindol,  
2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-benzoyloxypropylaminocarbonyl]-  
3-benzoyloxy-1-(4-chlorphenyl)-indol,  
2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-acetoxypropylaminocarbonyl]-  
3-acetoxy-1-phenylindol,  
30 2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-benzoyloxypropylaminocarbonyl]-  
3-benzoyloxy-1-phenylindol,  
2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-  
3-pivaloyloxy-1-phenyl-5-bromindol,  
2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-  
35 3-pivaloyloxy-1-phenyl-4-chlorindol,  
2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-  
3-pivaloyloxy-1-(4-methoxyphenyl)-indol,  
2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-

- 3-pivaloyloxy-1-(4-fluorphenyl)-indol,  
2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-  
3-pivaloyloxy-1-(4-methoxyphenyl)-indol,  
2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-propionyloxypropylaminocarbo-  
5 nyl]-3-propionyloxy-1-phenyl-5-bromindol,  
2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-  
3-benzoyloxy-1-phenyl-4-chlorindol,  
2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-  
3-benzoyloxy-1-(4-fluorphenyl)-indol,  
10 2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-  
3-pivaloyloxy-1-(4-chlorphenyl)-indol,  
2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-  
3-benzoyloxy-1-(4-methoxyphenyl)-indol,  
2-(3-Pyrrolidino-2-hydroxypropylaminocarbonyl)-  
15 3-pivaloyloxy-1-phenylindol,  
2-(3-Pyrrolidino-2-benzoyloxypropylaminocarbonyl)-  
3-benzoyloxy-1-phenylindol,  
2-(3-Morpholino-2-hydroxypropylaminocarbonyl)-  
3-pivaloyloxy-1-phenylindol,  
20 2-(3-Morpholino-2-hydroxypropylaminocarbonyl)-  
3-benzoyloxy-1-phenylindol,  
2-[2-(N,N-Dimethylamino)-äthylaminocarbonyl]-  
3-acetoxy-1-phenylindol,  
2-[3-(N,N-Diäthylamino)-propylaminocarbonyl]-  
25 3-acetoxy-1-phenylindol,  
2-[4-(N,N-Diäthylamino)-butylaminocarbonyl]-  
3-acetoxy-1-phenylindol,  
2-[2-(N,N-Dimethylamino)-äthylaminocarbonyl]-  
3-propionyl-1-phenylindol,  
30 2-[3-(N,N-Diäthylamino)-propylaminocarbonyl]-  
3-propionyloxy-1-phenylindol,  
2-[4-(N,N-Diäthylamino)-butylaminocarbonyl]-  
3-propionyloxy-1-phenylindol,  
2-[2-(N,N-Dimethylamino)-äthylaminocarbonyl]-  
35 3-benzoyloxy-1-phenylindol,  
2-[3-(N,N-Diäthylamino)-propylaminocarbonyl]-  
3-benzoyloxy-1-phenylindol,  
2-[4-(N,N-Diäthylamino)-butylaminocarbonyl]-



3-benzoyloxy-1-phenylindol,  
2-[2-(N,N-Dimethylamino)-äthylaminocarbonyl]-  
3-pivaloyloxy-1-(2,3-dimethylphenyl)-indol,  
2-[3-(N,N-Dimethylamino)-propylaminocarbonyl]-  
5 3-pivaloyloxy-1-(4-chlorphenyl)-indol,  
2-[2-(N,N-Dimethylamino)-äthylaminocarbonyl]-  
3-pivaloyloxy-1-(4-chlorphenyl)-indol,  
2-[2-(N,N-Diäthylamino)-äthylaminocarbonyl]-  
10 3-pivaloyloxy-1-phenyl-5-bromindol,

Die neuen 3-Acyloxy-1-phenyl-2-aminocarbonylindol-Verbin-  
dungen der Formel Ia

(siehe Formel Ia)

25 worin  $R'_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ , und Z obige Bedeu-  
tung besitzen, und deren Säureadditionssalze können erhal-  
ten werden, indem man in an sich bekannter Weise Verbin-  
dungen der allgemeinen Formel II

(siehe Formel II)

worin

$R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  und  $R_8$  obige Bedeutung besitzen und  $Z'$  eine Alkylenkette mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls an einem nicht an Stickstoff gebundenen Kohlenstoff durch Hydroxy substituiert ist, mit einem Säurederivat der allgemeinen Formel III



III

worin

$R'_1$  obige Bedeutung besitzt und X eine reaktive Gruppe bedeutet oder, sofern  $R'_1$  eine freie Carboxylgruppe enthält, auch einem cyclischen Anhydrid einer Säure  $R'_1OH$  acyliert und gegebenenfalls freie Verbindungen der Formel Ia in ihre Säureadditionssalze überführt oder die Säureadditionssalze in die freien Verbindungen der Formel Ia überführt.

Die Umsetzung der Säurederivate der Formel III oder der cyclischen Anhydride mit den Hydroxyverbindungen der Formel II kann nach an sich zur Esterbildung durch Acylierung üblichen Methoden ausgeführt werden. Als reaktionsfähige Derivate kommen insbesondere Säurehalogenide, vorzugsweise -chloride, Ester und Anhydride oder gemischte Anhydride der Säuren der  $R'_1OH$  in Frage, z.B. Verbindungen der Formel III, worin die reaktive Gruppe X Halogen, insbesondere Chlor oder Brom, eine Gruppe  $OR'_1$ , worin  $R'_1$  obige Bedeutung besitzt, oder eine Gruppe  $O-CO-W$  bedeutet, worin W für niederes Alkyl oder niederes Alkoxy steht. Die Acylierung kann in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels erfolgen. Als Lösungsmittel eignen sich halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid oder Chloroform, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol oder Chlorbenzol, cycli-

sche Äther wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Dimethylformamid oder Gemische dieser Lösungsmittel.

Die Acylierung wird zweckmäßig in Gegenwart eines säurebindenden Reagenzes durchgeführt. Als säurebindende Mittel eignen sich anorganische Basen, insbesondere Alkalimetallcarbonate und -hydroxyde wie z.B. Kaliumcarbonat oder Kaliumhydroxyd oder organische Basen, insbesondere tertiäre Niederalkylamine und Pyridine wie z.B. Triäthylamin oder 4-Dimethylaminopyridin.

Falls die Ausgangsverbindungen außer der zu veresternden Hydroxygruppe in 3-Stellung noch eine weitere freie Hydroxygruppe in dem Seitenkettenglied Z' enthalten, findet unter den vorstehenden Acylierungsbedingungen die Acylierung bevorzugt an der enolischen Hydroxygruppe in 3-Stellung statt. Je nach Menge des eingesetzten Säurederivates und der Reaktionsdauer kann jedoch die Hydroxygruppe in der Seitenkette ganz oder teilweise ebenfalls zu einer R',O-Gruppe acyliert werden. Allfällige Gemische von mono- und diacylierten Verbindungen der Formel Ia lassen sich auf an sich bekannte Weise, z.B. durch Chromatographie, trennen.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia, welche eine freie Hydroxygruppe in dem Seitenkettenglied Z enthalten, kann auch in den entsprechenden Ausgangsverbindungen der Formel II die freie Hydroxygruppe in dem Glied Z' gewünschtenfalls vor der Umsetzung in an sich bekannter Weise mit einer Schutzgruppe versehen sein, welche anschließend leicht wieder abspaltbar ist unter Bedingungen, unter denen die Estergruppe in 3-Stellung nicht angegriffen wird. Beispielsweise eignen sich zum Schutz einer sekundären aliphatischen Hydroxygruppe leicht spaltbare Carbonate wie Benzylcarbonat.

Die neuen Verbindungen der Formel Ib

5 (siehe Formel Ib)

10 worin  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  und Z obige Bedeutung  
besitzen und  $R_1''$  Benzyl, welches gegebenenfalls substitu-  
iert sein kann durch 1 bis 2 Substituenten aus der Gruppe  
niederes Alkyl, niederes Alkoxy und Halogen, bedeutet, und  
15 deren Säureadditionssalze können erhalten werden, indem  
man Verbindungen der Formel Va

20  
(siehe Formel Va)

25  
worin  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_1''$  obige Bedeutung besitzen,  
und X' eine reaktive Gruppe bedeutet, mit einer Verbindung  
der Formel VI

30  
(siehe Formel VI)

35

- 5 worin  $R_2$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  und  $Z'$  obige Bedeutung besitzen, umgesetzt, und gewünschtenfalls in erhaltenen Verbindungen der Formel Ib, worin  $Z$  eine freie Hydroxygruppe enthält, diese in an sich bekannter Weise acyliert und/oder gegebenenfalls freie Verbindungen der Formel Ib in ihre Säureadditionssalze überführt oder die Säureadditionssalze in die freien Verbindungen der Formel Ib überführt.
- 10 Die Umsetzung der Säurederivate der Formel Va mit Aminen der Formel VI kann nach an sich zur Bildung von Amid-Gruppierungen durch Aminoacylierung üblichen Methoden ausgeführt werden. Als reaktionsfähige Derivate kommen insbesondere Säurehalogenide, vorzugsweise -chloride, Ester und
- 15 gemischte Anhydride in Frage, z.B. Verbindungen der Formel Va, worin die reaktive Gruppe  $X'$  Halogen, insbesondere Chlor oder Brom, niederes Alkoxy, insbesondere Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, oder eine Gruppe  $O-CO-W$  bedeutet, worin  $W$  für niederes Alkyl oder niederes Alkoxy
- 20 steht. Aus der Peptidchemie sind weitere zur Amidbildung geeignete Säurederivate bekannt, welche durch Umsetzen der entsprechenden Säuren mit bekannten Kopplungsreagentien auf bekannte Weise gebildet werden können (siehe z.B. Mukayama in Angew. Chemie 91, S. 789 - 812). Die Aminoacy-
- 25 lierung kann in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels erfolgen. Als Lösungsmittel eignen sich halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid oder Chloroform, aromatische Kohlen-
- 30 wasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol oder Chlorbenzol, cyclische Äther wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Dimethylformamid oder Gemische dieser Lösungsmittel.
- 35 Die Aminoacylierung kann gegebenenfalls, insbesondere wenn ein Säurehalogenid oder -anhydrid der Formel Va verwendet wird, in Gegenwart eines säurebindenden Reagenzes durchgeführt werden. Als säurebindende Mittel eignen sich anorganische Basen, insbesondere Alkalimetallcarbonate und -hy-

droxyde wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Kaliumhydroxyd oder organische Basen, insbesondere tertiäre Niederalkylamine und Pyridine wie z.B. Triäthylamin, Pyridin oder 4-Dimethylaminopyridin. Statt einer Fremdbase kann  
5 auch ein Überschuß des Amins der Formel VI verwendet werden. Im Überschuß eingesetzte organische Basen können gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen.

10 Eine Acylierung einer freien OH-Gruppe in der Seitenkette von Verbindungen der Formel Ib kann auf an sich bekannte Weise, z.B. nach den für die Acylierung von Verbindungen der Formel II zu Verbindungen der Formel Ia angegebenen Methoden, erfolgen.

15 Verbindungen der Formel I, worin Z eine Hydroxy- oder Acyloxygruppe enthält, werden bei der Synthese in Form ihrer Racemate erhalten. Unter den Schutz dieser Erfindung fallen die racemischen Gemische wie auch die optisch aktiven Formen dieser Verbindungen. Die optisch aktiven Verbindungen können aus den racemischen Gemischen in an sich  
20 bekannter Weise durch Umsetzung mit geeigneten optisch aktiven Säuren, wie beispielsweise Weinsäure, O,O'-Dibenzoyl-Weinsäure, Mandelsäure, Di-O-isopropyliden-2-oxo-L-gulonsäure, und anschließende fraktionierte Kristallisation der gewonnenen Salze in ihre optisch aktiven Antipoden aufgetrennt werden.  
25

Die Auftrennung in die optisch aktiven Verbindungen kann  
30 gewünschtenfalls auch in einer geeigneten Vorstufe, z.B. den Verbindungen der Formel II, erfolgen.

Die Verbindungen der Formel I können auf an sich bekannte Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert und gereinigt werden. Säureadditionssalze können in üblicher Weise in die  
35 freien Basen überführt werden, und diese gewünschtenfalls in bekannter Weise in pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze überführt werden.

Als pharmakologisch annehmbare Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I eignen sich beispielsweise deren Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Cyclohexylaminosulfonsäure, Amidosulfonsäure, Essigsäure, Milchsäure, Weinsäure, Phenylelessigsäure oder Mandelsäure. Sofern in dem Rest  $R_1$  der Verbindungen der Formel I noch eine freie COOH-Gruppe enthalten ist, können die Verbindungen auch innere Salze bilden.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II können erhalten werden, indem man aus Verbindungen der Formel IV

(siehe Formel IV)

worin  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  und  $Z'$  obige Bedeutung besitzen und  $R_{11}$  Methyl oder eine hydrogenolytisch abspaltbare Gruppe, z.B. eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe, bedeutet, die Hydroxygruppe in 3-Stellung auf an sich bekannte Weise freisetzt.

Die Spaltung der  $OR_{11}$ -Gruppe kann nach an sich zur Ätherspaltung üblichen Methoden erfolgen. Benzyläther lassen sich z.B. hydrogenolytisch spalten.

Verbindungen der Formel II können auch erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel X

5 (siehe Formel X)

10 worin  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  und  $R_6$  obige Bedeutung besitzen und  $R_{12}$   
niederes Alkyl bedeutet, mit Verbindungen der Formel VI  
umsetzt. Die Umsetzung kann auf an sich zur Esteraminolyse  
bekannte Weise, z.B. nach den hierzu u.a. zur Umsetzung  
15 der Verbindungen der Formel Va mit Verbindungen der Formel  
VI angegebenen Methoden erfolgen.

Die Ausgangsverbindungen der Formel IV können auf an sich  
bekannte Weise hergestellt werden, indem man Verbindungen  
der Formel V

20

25 (siehe Formel V)

30 worin  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_{11}$  und  $X'$  obige Bedeutung besitzen,  
mit einer Verbindung der Formel VI umgesetzt. Die Umsetzung  
kann nach den vorgehend zur Umsetzung von Verbindungen der  
Formel Va mit Verbindungen der Formel VI angegebenen Me-  
thoden auf an sich bekannte Weise erfolgen.

35

Verbindungen der Formel Vb



(siehe Formel Vb)

5

10 worin  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_{11}$  und  $R_{12}$  obige Bedeutung be-  
sitzen, können auf an sich bekannte Weise erhalten werden,  
indem man

a') Verbindungen der Formel VII

15

(siehe Formel VII)

20

25 worin  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_{12}$  obige Bedeutung besitzen, in  
an sich bekannter Weise cyclisiert zu Verbindungen der  
Formel X und diese auf an sich bekannte Weise, z.B. nach  
zur Verätherung üblichen Methoden, in Verbindungen der  
Formel Vb überführt oder

b') zur Herstellung von Verbindungen der Formel Vb Ver-  
bindungen der Formel VIII

30

(siehe Formel VIII)

35

worin  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{1,1}$  und  $R_{1,2}$  obige Bedeutung besitzen, mit Verbindungen der Formel IX

5

10

(siehe Formel IX)

15

worin  $R_5$  und  $R_6$  obige Bedeutung besitzen und Hal Halogen bedeutet, umgesetzt.

20

Die Verbindungen der Formel Vb können anschließend auf an sich bekannte Weise zu den entsprechenden Säuren hydrolysiert und diese in an sich bekannter Weise in weitere reaktionsfähige Säurederivate überführt werden. Die Überführung der freien Säuren in reaktive Säurederivate erfolgt ebenfalls auf an sich bekannte Weise. So können Säurehalogenide der Formel V zum Beispiel durch Umsetzung der Säuren mit einem anorganischen Säurehalogenid erhalten werden. Gemischte Säureanhydride können zum Beispiel durch Umsetzung von Alkalimetallsalzen der Säuren mit einem entsprechenden organischen Säurechlorid in Gegenwart einer tertiären organischen Base erhalten werden.

30

35

Die Cyclisierung der Verbindungen der Formel VII gemäß Verfahrensvariante a') wird zweckmäßigerweise in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer starken Base bei erhöhter Temperatur, beispielsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 150 °C, durchgeführt. Als starke Basen eignen sich beispielsweise niedere Alkalimetallalkoholate wie z.B. Natriummethylat. Als inerte Lösungsmittel eignen sich beispielsweise die

entsprechenden niederen Alkohole, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder Xylol, oder Mischungen solcher Lösungsmittel. Bei der Umstzung fällt die Verbindung der Formel X in Form ihres Alkalimetallsalzes an und kann bei der Aufarbeitung durch Ansäuern des Reaktionsgemisches in Freiheit gesetzt werden.

Die für die Verfahrenvariante a') benötigten Ausgangsverbindungen der Formel VII können auf an sich bekannte Weise erhalten werden ausgehend von Phenylglycinverbindungen der Formel XI

(siehe Formel XI)

worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> obige Bedeutung besitzen, und welche durch Umsetzung der entsprechenden Aniline mit Chloressigsäure erhalten werden können, und o-Chlorbenzoesäuren der Formel XII

(siehe Formel XII)

worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> obige Bedeutung besitzen. Die Alkalimetallsalze, insbesondere Kaliumsalze, der Säuren der Formel XI werden mit Alkalimetallsalzen, insbesondere Kaliumsal-

zen, der Säuren der Formel XII bei erhöhter Temperatur, beispielsweise Temperaturen zwischen 100 und 150 °C, in Gegenwart einer anorganischen Base, beispielsweise Kaliumcarbonat, und eines Kupferkatalysators, beispielsweise Kupferpulver, in einem polaren Lösungsmittel, vorzugsweise Wasser oder einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, zu Verbindungen der Formel XIII

(siehe Formel XIII)

worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  obige Bedeutung besitzen, umgesetzt, und diese dann in an sich bekannter Weise zu Verbindungen der Formel VII verestert, beispielsweise durch Umsetzung mit einem Alkohol  $R_1-OH$  in Gegenwart von Schwefelsäure bei erhöhter Temperatur, beispielsweise Siedetemperatur des Reaktionsgemisches.

Die vorstehend beschriebene Verfahrensvariante a') ist insbesondere zur Herstellung solcher Verbindungen der Formel Vb, worin  $R_3$  und  $R_4$  für Wasserstoff oder für solche Substituenten stehen, welche nicht zu einer Umsetzung mit Phenylglycin befähigt sind. Falls die Verbindung der Formel XIII weitere zur Umsetzung mit Phenylglycin befähigte Substituenten enthält, können bei dieser Umsetzung neben der Verbindung der Formel XIII auch mehrfach substituierte Nebenprodukte in dem Reaktionsgemisch entstehen. Das gewünschte Reaktionsprodukt kann auf chromatographischem Wege von allfälligen Nebenprodukten abgetrennt werden.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel VIII mit Verbindungen der Formel IX gemäß Verfahrensvariante b') kann auf an sich bekannte Weise erfolgen. Zweckmäßigerweise werden die Verbindungen der Formel VIII in Form ihrer Alkalimetallsalze, beispielsweise ihrer Natrium- oder Lithiumsalze, mit Verbindungen der Formel IX in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen ca. 100 und 170 °C umgesetzt. Als Lösungsmittel eignen sich in dem angegebenen Temperaturbereich siedende inerte organische Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylformamid. Es ist zweckmäßig, die Reaktion in Gegenwart eines Kupferkatalysators, beispielsweise Kupferpulver oder Kupfer-I oder Kupfer-II-Halogeniden, durchzuführen. Die Alkalimetallsalze der Verbindungen der Formel VIII können auf an sich bekannte Weise durch Umsetzen mit einer starken Base, beispielsweise einem Alkalimetallalkoholat oder -hydrid oder -hydroxid, gewünschtenfalls in situ hergestellt werden.

Die für die Verfahrensvariante b') benötigten Ausgangsverbindungen der Formel VIII können auf an sich bekannte Weise ausgehend von Anthranilsäureestern der Formel XIV

(siehe Formel XIV)

worin R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> obige Bedeutung besitzen und R<sub>1,2</sub> niederes Alkyl bedeutet, hergestellt werden, indem man diese zunächst mit Chloressigsäure oder einem Chloressigsäureniederalkylester in an sich bekannter Weise zu Verbindungen der Formel XV

(siehe Formel XV)

5

10 worin  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_{13}$  obige Bedeutung besitzen und  $R_{14}$   
Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet, umgesetzt, falls  
 $R_{14}$  Wasserstoff ist, diese Säure in an sich bekannter Wei-  
se mit einem Alkohol  $R_{12}OH$ , worin  $R_{12}$  obige Bedeutung be-  
sitzt, verestert, und die erhaltenen Diester in an sich  
bekannter Weise zu Verbindungen der Formel XVI

15

(siehe Formel XVI)

20

25 worin  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_{12}$  obige Bedeutung besitzen, cyclisiert,  
welche dann durch Verätherung der Hydroxygruppe auf an  
sich bekannte Weise in Verbindungen der Formel VIII über-  
führt werden. Die Cyclisierung der Ester der Formel XV  
kann beispielsweise unter den für die Cyclisierung der  
Ester der Formel VII vorstehend beschriebenen Bedingungen  
30 erfolgen.

Die Verfahrensvariante b') eignet sich insbesondere zur  
Herstellung solcher Verbindungen der Formel Vb, worin  $R_3$   
und  $R_4$  für Wasserstoff oder für solche Substituenten ste-  
hen, welche nicht zu einer Umsetzung mit den Alkalimetall-  
35 salzen der Verbindungen der Formel XIII befähigt sind.

Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch akzeptablen Säureadditionssalze zeichnen sich durch interessante pharmakologische Eigenschaften aus und zeigen insbesondere herzhrythmisierende Wirkungen. Die neuen Verbindungen zeichnen sich aus durch eine gute Wirksamkeit und hohe physiologische Verträglichkeit. So zeigen die neuen Verbindungen schon in geringen Dosen eine befriedigende antiarrhythmische Wirkung. Darüber hinaus ist eine unerwünschte negative Beeinflussung des Kontraktionsvermögens des Herzens äußerst gering. Das heißt, die Verbindungen weisen ein besonders günstiges Verhältnis von antiarrhythmischen, bzw. die Refraktärzeit des Herzens verlängernden Wirkungen zu negativ inotropen Nebenwirkungen auf und besitzen eine große therapeutische Breite.

Die zu verwendenden Dosen variieren naturgemäß je nach Art der verwendeten Substanz, der Applikationsart und des zu behandelnden Zustandes. Im allgemeinen werden jedoch befriedigende Ergebnisse in Tierversuchen mit Dosen von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht erhalten.

Die antiarrhythmischen Wirkungen der Verbindungen lassen sich in pharmakologischen Standardtestmethoden nachweisen.

Ein günstiges Verhältnis von die funktionelle Refraktärzeit verlängernder Wirkung (FRZ) zu die Kontraktionskraft vermindernder Wirkung (Kraft) der Verbindungen läßt sich zum Beispiel am isolierten linken Vorhof von weiblichen Meerschweinchen von 300 bis 400 g Körpergewicht gemäß der Doppelreizmethode von Govier [J.Pharmakol. Exp. Ther. 148 (1965) 100-105] zeigen. In der nachfolgenden Tabelle sind angegeben diejenige Konzentration in  $\mu\text{mol/l}$ , bei der es 18 Minuten nach Applikation zu einer Verlängerung der funktionellen Refraktärzeit auf 125 % kommt und diejenige Konzentration, bei der es zu einer Verminderung der Kontraktionskraft auf 75 % des Ausgangswertes kommt, und außerdem der Quotient aus diesen Konzentrationen, welcher ein Indiz für die therapeutische Breite der Verbindungen darstellt.

isolierter Meerschweinchen-Vorhof				
5	Beispiel	Kraft	FRZ	<u>Kraft</u>
	Nr.	[ $\mu\text{mol/l}$ ]	[ $\mu\text{mol/l}$ ]	FRZ
	4	4,2	3,0	1,4
10	3	6,2	2,8	2,2
	21	1,8	0,73	2,5

15 Ebenso zeigen die Verbindungen in Ratten in der Versuchsmethode nach Raschak (Arzneimittelforsch. 25 (1975) 639-641) eine hemmende Wirkung gegenüber den durch Aconitin-Infusion induzierten Herzrhythmusstörungen.

20 Aufgrund der vorstehend beschriebenen Wirkungen eignen sich die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch akzeptablen Säureadditionssalze als Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen.

25 Ferner zeigen die Substanzen der Formel I auch antithrombotische Eigenschaften.

30 Als Heilmittel können die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen in galenischen Zubereitungen wie z.B. Tabletten, Kapseln, Suppositorien oder Lösungen enthalten sein. Diese galenischen Zubereitungen können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden unter Verwendung üblicher fester Trägerstoffe wie

35 z.B. Milchzucker, Stärke oder Talkum oder flüssiger Verdünnungsmittel wie z.B. Wasser, fetten Ölen oder flüssigen Paraffinen.



Die nachfolgenden Beispiele sollen die Herstellung der neuen Verbindungen der Formel I näher erläutern jedoch den Umfang der Erfindung in keiner Weise beschränken.

Beispiel 1:

2-[3-(N,N-Diäthylamino)propylaminocarbonyl]-3-acetoxy-1-phenylindol.

- 5 A) 475 g Chloressigsäure (5 Mol) werden mit 930 g Anilin (10 Mol) in 2 l Wasser 1,5 Stunden lang auf 100 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das gebildete N-Phenylglycin abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 468 g (= 62 % bezogen auf Chloressigsäure).
- 10 B) 468 g N-Phenylglycin werden unter Erwärmung in 1,3 l Methanol gelöst. Die Lösung wird unter Kühlung mit einer Lösung von 205 g Kaliumhydroxyd in 450 ml Methanol versetzt. Nach dem Abkühlen wird das ausgefallene Kaliumsalz des N-Phenylglycins abgesaugt. Ausbeute
- 15 392 g = 67 %.
- C) 468 g o-Chlorbenzoesäure werden unter Erwärmung in 1,5 l Isopropanol gelöst. Die Lösung wird unter Kühlung mit
- 20 einer Lösung von 198 g Kaliumhydroxyd in 200 ml Methanol versetzt. Nach dem Abkühlen wird das ausgefallene Kaliumsalz der o-Chlorbenzoesäure abgesaugt. Ausbeute 394 g = 67,4 %.
- 25 D) 750 g des Kaliumsalzes des N-Phenylglycins werden mit 808 g des Kaliumsalzes der o-Chlorbenzoesäure, 268 g Kaliumcarbonat und 1,5 g Kupfer-Pulver in 385 ml Wasser 5 Stunden lang auf 120 bis 125 °C (Innentemperatur) erhitzt. Nach dem Lösen des Reaktionsgemisches in Wasser
- 30 wird die Lösung mit Salzsäure angesäuert und die ausgefallene N-Diphenylglycin-o-carbonsäure abgesaugt. Ausbeute 675 g = 62,7 %.
- 35 E) 675 g N-Diphenylglycin-o-carbonsäure werden mit 2,5 l Methanol und 500 ml Schwefelsäure 5 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Das Methanol wird teilweise abgedampft, die Reaktionsmischung anschließend in Wasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchlo-

ridphase wird mit Sodalösung ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft, wobei der rohe N-Diphenylglycin-o-carbonsäuredimethylester als Rückstand erhalten wird. Ausbeute 614 g Rohprodukt = 82,4 %.

5

F) 47,1 g Natrium werden in 500 ml Methanol gelöst und die Lösung mit 500 ml Toluol versetzt. Das Gemisch wird zum Sieden erhitzt und unter schwachem Rückfluß mit einer Lösung von 614 g N-Diphenylglycin-o-carbonsäuredimethylester in 1,5 l Toluol versetzt. Nach weiteren 30 Minuten Siedens wird die Reaktionsmischung abgekühlt und in 1 l Wasser gegeben und mit 250 ml Salzsäure angesäuert. Der ausgefallene N-Phenylindoxylsäuremethylester wird abgesaugt. Ausbeute 464 g = 84,8 %.

15

G) 140 g N-Phenylindoxylsäuremethylester werden in 600 ml Aceton mit 69 ml Dimethylsulfat und 71 g Kaliumcarbonat während 4 Stunden unter Rühren zum Sieden erhitzt. Die Reaktionsmischung wird in Wasser gegossen und der gebildete N-Phenyl-3-methoxyindol-2-carbonsäuremethylester wird abgesaugt und in 450 ml Methanol aufgelöst. Die Lösung wird mit einer Lösung von 42 g Natriumhydroxyd in 50 ml Wasser versetzt und 30 Minuten lang zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser gelöst, die wäßrige Lösung wird mit Salzsäure angesäuert und die ausgefallene N-Phenyl-3-methoxyindol-2-carbonsäure wird abgesaugt. Ausbeute 127 = 90,7 %.

20

25

30

H) 92 g N-Phenyl-3-methoxyindol-2-carbonsäure werden in 920 ml Äther und 30,3 g Pyridin gelöst. Die Lösung wird unter Eiskühlung in eine Lösung von 28,3 ml Thionylchlorid in 160 ml Äther unter Rühren eingetropft. Die Mischung wird 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt und die ausgefallenen Pyridinsalze werden abgesaugt.

35

Die erhaltene ätherische Lösung des N-Phenyl-3-methoxyindol-2-carbonsäurechlorids wird unter Eiskühlung zu einer Lösung von 550 g 1-Amino-3-diäthylami-

nopropan und 40 g Triäthylamin in 70 ml Methylenchlorid getropft. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit verdünnter Salzsäure extrahiert. Der Salzsäureextrakt wird durch Zugeben von Natronlauge alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es verbleibt 2-[3-(N,N-Diäthylamino)propylaminocarbonyl]-3-methoxy-1-phenylindol als ölige Base. Diese wird in Isopropanol gelöst und in ihr Hydrochlorid überführt. Schmelzpunkt 135-137 °C.

I) 2,1 g 2-[3-(N,N-Diäthylamino)propylaminocarbonyl]-3-methoxy-1-phenylindol-hydrochlorid werden in 5 ml Methanol gelöst und mit 2,5 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden lang unter Rückfluß gekocht und anschließend im Vakuum eingedampft. Man erhält 1,66 g (82 % der Theorie) 2-[3-(N,N-Diäthylamino)propylaminocarbonyl]-3-hydroxy-1-phenylindol-hydrochlorid als ölige Substanz. IR: 1647  $\text{cm}^{-1}$  (CO Amid).

J) 1,66 g 2-[3-(N,N-Diäthylamino)propylaminocarbonyl]-3-hydroxy-1-phenylindol-hydrochlorid werden in 25 ml Dichlormethan gelöst und nacheinander unter kräftigem Rühren mit 0,6 ml Triäthylamin und 0,3 ml Acetylchlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten lang unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird die Mischung mit wenig gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Umkristallisieren aus Isopropanol erhält man 1,00 g (57 % der Theorie) 2-[3-(N,N-Diäthylamino)-propylaminocarbonyl]-3-acetoxy-1-phenylindol-hydrochlorid. Fp.: 174-176 °C. IR-Spektrum: 1771  $\text{cm}^{-1}$ , 1663  $\text{cm}^{-1}$

Beispiel 2:

2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-3-benzyloxy-1-phenylindol.

A) 112 g N-Phenylindoxyl-essigsäuremethylester (hergestellt entsprechend Beispiel 1, A) bis F) werden in 600 ml Dimethylformamid mit Natriummethylat (hergestellt aus 16,6 g Natriumhydroxyd und Methanol) und 54 ml Benzylbromid 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird ein Teil des Dimethylformamids abdestilliert, die verbleibende Lösung mit Wasser versetzt und der ausgefallene N-Phenyl-3-benzyloxyindol-2-carbonsäuremethylester abgesaugt und zur Verseifung mit 19 g Natriumhydroxyd in 600 ml 50 %-igem Äthanol 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser gelöst, die wäßrige Phase wird mit Salzsäure angesäuert und die ausgefallene N-Phenyl-3-benzyloxyindol-2-carbonsäure wird abgesaugt.

B) 10,5 g N-Phenyl-3-benzyloxyindol-2-carbonsäure werden mit 4,5 g 2-Chlor-N-Pyridiniumjodid, 4,2 ml Triäthylamin und 2,5 g 1-Amino-2-hydroxy-3-diäthylaminopropan in 45 ml Methylenchlorid bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach 14 Stunden wird das Reaktionsgemisch mit gesättigter Natriumchloridlösung und mit 10 %-iger Natriumcarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird in verdünnter Salzsäure/Äther gelöst, und die Ätherphase abgetrennt. Die wäßrige Phase wird alkalisch gestellt und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das als Rückstand verbleibende rohe 2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-3-benzyloxy-1-phenylindol wird aus Isopropanol/Äther umkristallisiert. Schmelzpunkt 80-81 °C.  
IR-Spektrum: 1647  $\text{cm}^{-1}$

Beispiel 3:

2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-3-pivaloyloxy-1-phenylindol.

- A) Die aus Umsetzung von 92 g N-Phenyl-3-methoxyindol-2-carbonsäure mit Thionylchlorid und Pyridin in Äther gemäß Beispiel 1H erhaltene ätherische Lösung von N-Phenyl-3-methoxy-indol-2-carbonsäurechlorid wird unter Eiskühlung zu einer Lösung von 57,9 g 1-Amino-2-hydroxy-3-diäthylaminopropan und 40 g Triäthylamin in 70 ml Methylenchlorid getropft. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wie in Beispiel 1H beschrieben aufgearbeitet. Es werden 110 g 2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-3-methoxy-1-phenylindol-hydrochlorid erhalten, Schmelzpunkt 148-150 °C.
- B) 15 g 2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-3-methoxy-1-phenylindol-hydrochlorid werden mit 15 ml Methanol und 15 ml konzentrierter Salzsäure 3 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft. Das als Rückstand verbleibende 2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-3-hydroxy-1-phenylindolhydrochlorid besitzt nach Umkristallisieren aus Isopropanol einen Schmelzpunkt von 166-168 °C.
- C) 12,6 g 2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-3-hydroxy-1-phenylindol-hydrochlorid (0,03 Mol) werden mit 150 ml Methylenchlorid, 4,2 ml Triäthylamin (0,03 Mol) und 3,9 ml Pivaloylchlorid (0,03 Mol) versetzt und das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Die Lösung wird sodann eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid gelöst und durch Niederdruckchromatographie über eine Kieselgelsäure gereinigt. Als Elutionsmittel wird zunächst Methylenchlorid und anschließend 10 % Methanol enthaltendes Methylenchlorid verwendet. Das nach Eindampfen des Eluates als Rückstand erhaltene 2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-3-pivaloyloxy-1-phe-

nylindol-hydrochlorid wird anschließend aus Isopropanol umkristallisiert, Schmelzpunkt 157-159 °C.

IR-Spektrum: 1758  $\text{cm}^{-1}$ , 1661  $\text{cm}^{-1}$

5 Beispiel 4:

2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-3-benzoyloxy-1-phenylindol.

2,1 g 2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-3-hydroxy-1-phenylindol-hydrochlorid (0,005 Mol, hergestellt analog Beispiel 3 B) werden in 25 ml trockenem Methylenchlorid mit 0,3 g (0,01 Mol) Natriumhydrid (80 %-ig) versetzt. Nach 30 Minuten werden in der Kälte 1,5 ml Benzoylchlorid (0,012 Mol) zugesetzt und das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend wird die Lösung filtriert, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das als Rückstand erhaltene Rohprodukt besteht aus einem Gemisch der Hydrochloride des 2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-3-benzoyloxy-1-phenylindol und des 2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-benzoyloxypropylaminocarbonyl]-3-benzoyloxy-1-phenylindol. Dieses Rohprodukt wird in Äthylacetat gelöst und die Lösung mit Diäthyläther versetzt, wobei das Hydrochlorid des 2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-3-benzoyloxy-1-phenylindol kristallin erhalten wird. Nach Umkristallisation aus Äthylacetat/Diäthyläther zeigt es einen Schmelzpunkt von 130-133 °C  
IR-Spektrum: 1735  $\text{cm}^{-1}$ , 1654  $\text{cm}^{-1}$ .

30

Beispiel 5:

2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-acetoxypropylaminocarbonyl]-3-acetoxy-1-phenylindol.

35 10,5 g 2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-3-hydroxy-1-phenylindol-hydrochlorid (0,025 Mol) werden mit 100 ml Methylenchlorid und 7,0 ml Triäthylamin (0,05 Mol) versetzt. Anschließend werden der Reaktionslö-

sung 3,6 ml Acetylchlorid (0,05 Mol) zugefügt und das Reaktionsgemisch 18 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann wird die Lösung mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das als Rückstand verbleibende Rohprodukt wird durch Niederdruckchromatographie wie in Beispiel 3 beschrieben gereinigt. Man erhält das 2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-acetoxypopylaminocarbonyl]-3-acetoxy-1-phenylindol-hydrochlorid als öliges Produkt.

IR-Spektrum:  $1778\text{ cm}^{-1}$ ,  $1741\text{ cm}^{-1}$ ,  $1663\text{ cm}^{-1}$ .

Beispiel 6:

2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-3-methoxycarbonyläthylcarbonyloxy-1-phenylindol.









2,1 g 2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-3-hydroxy-1-phenylindol-hydrochlorid (0,005 Mol) werden in 25 ml Methylenchlorid mit 0,7 ml Triäthylamin (0,005 Mol) und 0,6 ml Bernsteinsäuremethylesterchlorid versetzt und das Reaktionsgemisch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird durch Niederdruckchromatographie unter Verwendung von Methylenchlorid als Elutionsmittel wie in Beispiel 3 beschrieben gereinigt. Man erhält das 2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]-3-methoxycarbonyläthylcarbonyloxy-1-phenylindol-hydrochlorid als öliges Produkt.

IR-Spektrum:  $1768\text{ cm}^{-1}$ ,  $1734\text{ cm}^{-1}$ ,  $1654\text{ cm}^{-1}$ .

Nach den in den Beispielen 1 bis 6 beschriebenen Verfahren können auch die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen der Formel I durch Acylierung entsprechender Verbindungen der Formel II bzw. Amidbildung aus Verbindungen der Formel Va hergestellt werden.



0116360

Bei- spiel Nr.	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>2</sub>	Z	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>1</sub>	Bemerkungen Fp in °C, HCl = Hydrochlorid IR-Banden in cm <sup>-1</sup>
7	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO- 	HCl, Fp. 190-192 IR: 1736, 1662
8	H	H	4-Cl	H	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CO-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	HCl, Fp. 215-217 IR: 1761, 1663
9	H	H	4-Cl	H	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CO-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	HCl, ölig IR: 1751, 1653
10	H	H	2,3-di-CH <sub>3</sub>		H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CO-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	HCl, Fp. 118-120 IR: 1752, 1663
11	5-Br	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CO-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	HCl, Fp. 210-212 IR: 1758, 1652
12	H	H	4-Cl	H	H	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub> OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	HCl, ölig IR: 1752, 1663
13	H	H	4-CH <sub>3</sub> O	H	H	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub> OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	HCl, ölig IR: 1757, 1653
14	H	H	4-F	H	H	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub> OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	HCl, Fp. 183-185 IR: 1756, 1663
15	H	H	4-F	H	H	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub> OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO- 	HCl, Fp. 186-188 IR: 1741, 1662
16	H	H	4-Cl	H	H	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub> OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO- 	HCl, Fp. 190-194 IR: 1743, 1658
17	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub> OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-  -NO <sub>2</sub>	HCl, ölig IR: 1749, 1653
18	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub> OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-  -CH <sub>3</sub>	HCl, ölig IR: 1734, 1653
19	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub> OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-  -OCH <sub>3</sub>	HCl, ölig IR: 1734, 1654
20	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub> OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	HCl, ölig IR: 1765, 1653
21	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub> O-CO- 	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO- 	HCl, Fp. 173-175 IR: 1744, 1725, 1669

0116360

Beispiel Nr.	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>2</sub>	Z	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>1</sub>	Bemerkungen Fp in °C, HCl = Hydrochlorid IR-Banden in cm <sup>-1</sup>
22	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub>   O-CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>	HCl, ölig IR: 1744, 1717, 1669
23	H	H	4-Cl	H	H	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub>   O-CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>	HCl, Fp. 127-129 IR: 1741, 1720, 1669
24	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub>   OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>	HCl, ölig IR: 1647
25	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub>   OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl	Base, Öl IR: 1658
26	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub>   OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub>	Base, Öl IR: 1647
27	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub>   OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl	Base, Öl IR: 1647

KC8302US01

Beispiel I: Tabletten

Man stellt Tabletten in folgender Zusammensetzung pro  
Tablette her:

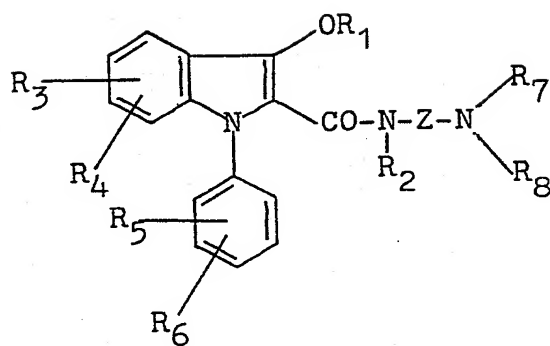
5	2-[3-(N,N-Diäthylamino)-2-hydroxypropylaminocarbonyl]- 3-pivalo-yloxy-1-phenylindol-hydrochlorid	15 mg
	Maisstärke	60 mg
	Milchzucker	140 mg
	Gelatine (als 10 %-ige Lösung)	6 mg

10

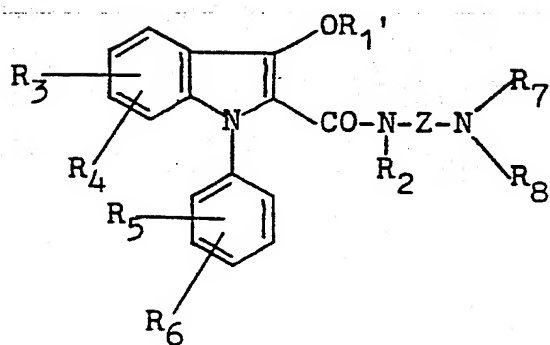
Der Wirkstoff, die Maisstärke und der Milchzucker werden  
mit der 10 %-igen Gelatine-Lösung eingedickt. Die Paste  
wird zerkleinert und das entstandene Granulat wird auf ein  
geeignetes Blech gebracht und bei 45 °C getrocknet. Das  
getrocknete Granulat wird durch eine Zerkleinerungsmaschi-  
ne geleitet und in einem Mixer mit weiteren folgenden  
Hilfsstoffen vermischt:

	Talkum	5 mg
	Magnesiumstearat	5 mg
20	Maisstärke	9 mg

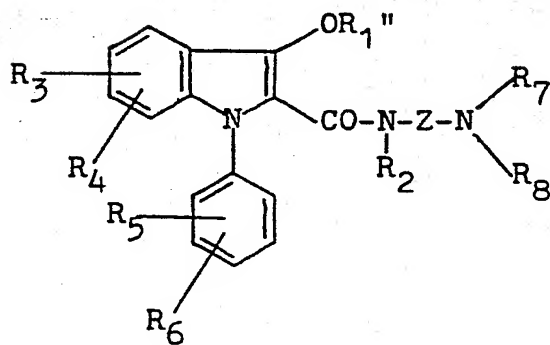
und sodann zu Tabletten von 240 mg verpreßt.



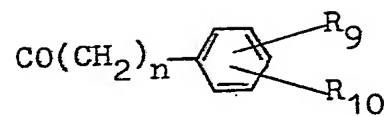
I



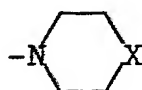
Ia



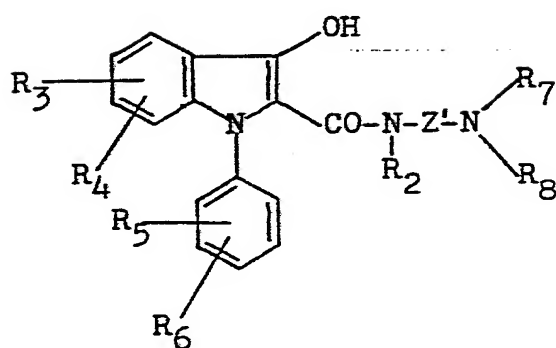
Ib



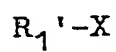
a



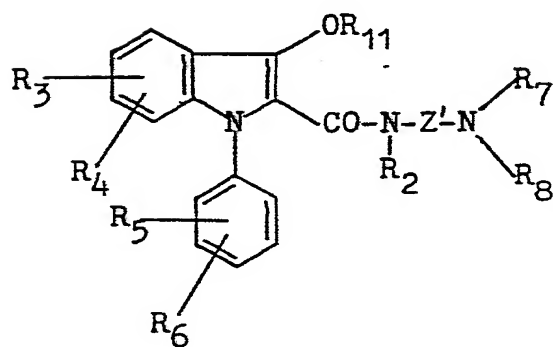
b



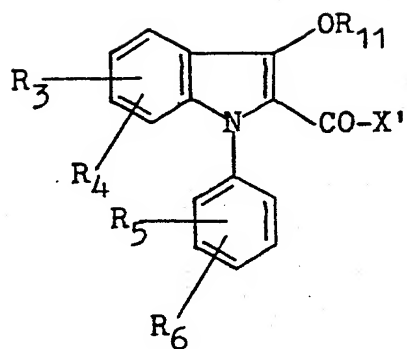
II



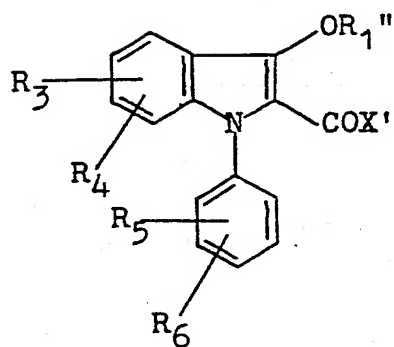
III



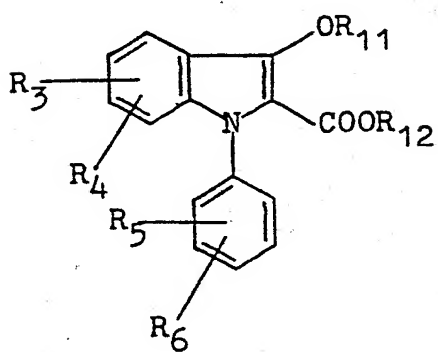
IV



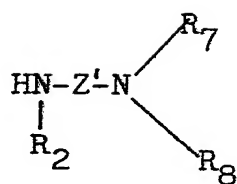
V



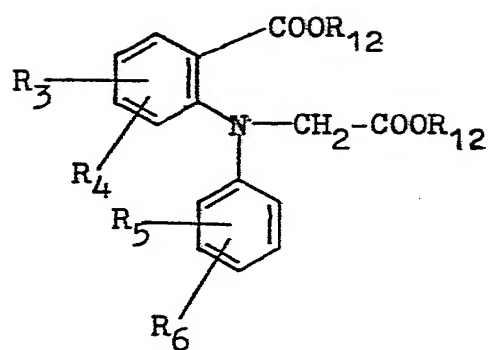
Va



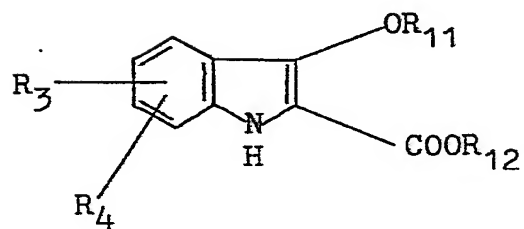
Vb



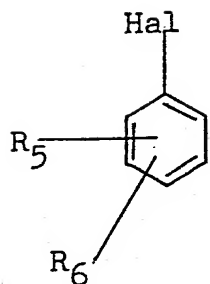
VI



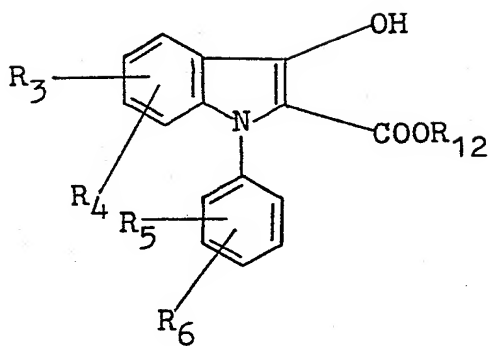
VII



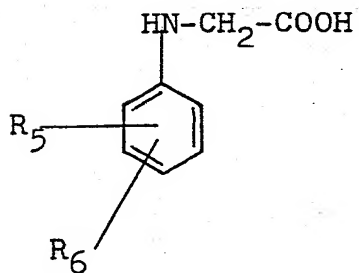
VIII



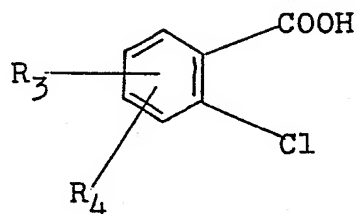
IX



X

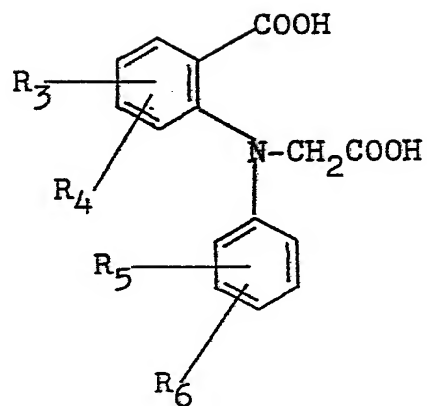


XI

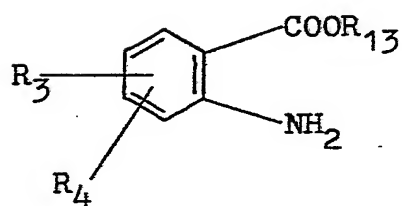


XII

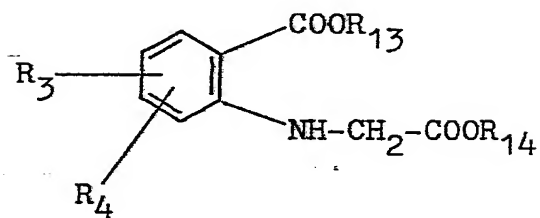




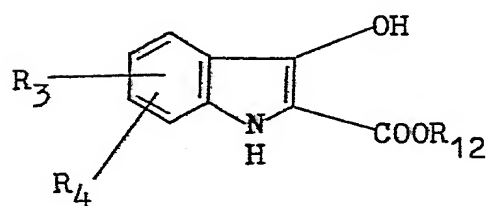
XIII



XIV



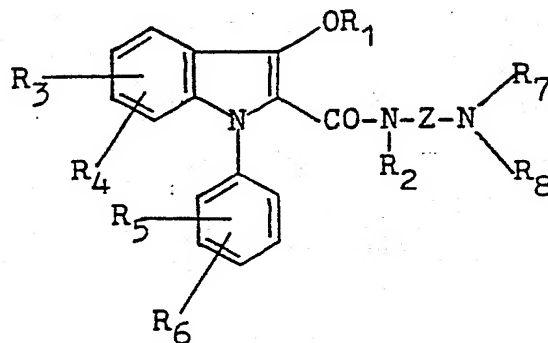
XV



XVI

Patentansprüche

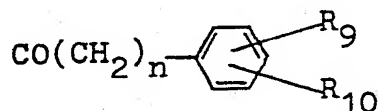
1. 1-Phenyl-2-aminocarbonylindol-Verbindungen der  
allgemeinen Formel I



I

worin

- R<sub>1</sub> eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls substituiert sein kann durch eine Carboxyl- oder niedere Alkoxy-carbonylgruppe oder niederes Alkoxy oder Benzyloxy, oder R<sub>1</sub> eine Gruppe a



a

- bedeutet, worin n 0, 1, 2 oder 3 ist und R<sub>9</sub> und R<sub>10</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy oder, falls sie an 2 benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch gemeinsam Methylendioxy darstellen, oder, falls n 0 ist und R<sub>9</sub> Wasserstoff darstellt, R<sub>10</sub> auch Nitro oder Trifluormethyl bedeutet, oder R<sub>1</sub> Benzyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1 bis 2 Substituenten aus der Gruppe niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Nitro und Halogen, bedeutet,

- 5 R<sub>2</sub> Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet,  
 R<sub>3</sub> Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy bedeutet.  
 R<sub>4</sub> Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy bedeutet,  
 R<sub>5</sub> Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen oder niederes Alkoxy bedeutet,  
 R<sub>6</sub> Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Halogen oder, falls R<sub>5</sub> Wasserstoff ist, auch Nitro oder  
 10 Trifluormethyl bedeutet,  
 R<sub>7</sub> Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet,  
 R<sub>8</sub> Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet, oder  
 R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine heterocyclische Gruppe b bilden,

15



b

20

worin

X für eine Bindung, -CH<sub>2</sub>-, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-, O oder S steht,

Z eine Alkylenkette mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls an einem nicht an

25

Stickstoff gebundenen Kohlenstoff durch Hydroxy oder

eine R'<sub>1</sub>O-Gruppe, worin R'<sub>1</sub> die für R<sub>1</sub> angegebene

Bedeutung mit Ausnahme von gegebenenfalls substitu-

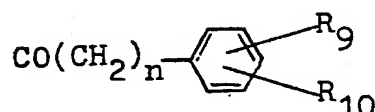
iertem Benzyl besitzt, substituiert ist,

sowie deren Säureadditionssalze.

30

2. 1-Phenyl-2-aminocarbonylindol-Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin Z und R<sub>1</sub> bis R<sub>4</sub> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, R<sub>7</sub> Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet und R<sub>8</sub> Wasserstoff oder niederes Alkyl  
 35 bedeutet.

3. 3-Acyloxy-1-phenyl-2-aminocarbonylindol-Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt,  $R_1$  die Acylgruppe  $R'_1$  bedeutet,  $R_2$  Wasserstoff bedeutet,  $R_3$  Wasserstoff oder Halogen bedeutet,  $R_4$  Wasserstoff oder Halogen bedeutet,  $R_5$  Wasserstoff, Halogen oder niederes Alkyl bedeutet,  $R_6$  Wasserstoff, Halogen oder niederes Alkyl bedeutet,  $R_7$  Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet und  $R_8$  Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet.
4. 3-Acyloxy-1-phenyl-2-aminocarbonylindol-Verbindungen gemäß Anspruch 3, worin  $R_1$  bis  $R_8$  die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzen und Z eine Alkylenkette mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, welche an einem nicht an Stickstoff gebundenen Kohlenstoff durch Hydroxy oder eine  $R'_1O$ -Gruppe substituiert ist, bedeutet.
5. 3-Acyloxy-1-phenyl-2-aminocarbonylindol-Verbindungen gemäß Anspruch 4, worin  $R_1$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  und Z die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzen, und  $R_2$  bis  $R_6$  Wasserstoff bedeuten.
6. 3-Acyloxy-1-phenyl-2-aminocarbonylindol-Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin  $R_2$  bis  $R_8$  und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und  $R_1$  eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet.
7. 3-Acyloxy-1-phenyl-2-aminocarbonylindol-Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin  $R_2$  bis  $R_8$  und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und  $R_1$  eine Gruppe a



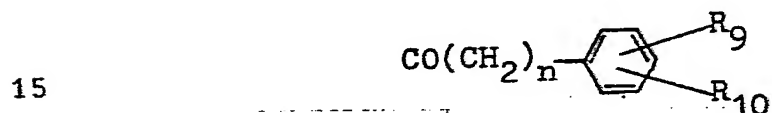
a

- bedeutet, worin n 0 oder 1 ist und  $R_9$  und  $R_{10}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy darstellen, oder, falls n 0 ist

und  $R_9$  Wasserstoff darstellt,  $R_{10}$  auch Nitro oder Trifluormethyl bedeutet.

- 5 8. 3-Acyloxy-1-phenyl-2-aminocarbonylindol-Verbindungen  
gemäß Anspruch 3, worin  $R_2$  bis  $R_8$  und Z die in Anspruch  
3 ange-  
gebene Bedeutung besitzen und  $R_1$  eine Alkanoylgruppe  
mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet.

- 10 9. 3-Acyloxy-1-phenyl-2-aminocarbonylindol-Verbindungen  
gemäß Anspruch 3, worin  $R_2$  bis  $R_8$  und Z die in Anspruch  
3 angegebene Bedeutung besitzen und  $R_1$  eine Gruppe a



- bedeutet, worin n 0 oder 1 ist und  $R_9$  und  $R_{10}$  unabhän-  
gig voneinander Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl  
oder niederes Alkoxy darstellen, oder, falls n 0 ist  
20 und  $R_9$  Wasserstoff darstellt,  $R_{10}$  auch Nitro oder Tri-  
fluormethyl bedeutet.

10. 3-Acyloxy-1-phenyl-2-aminocarbonylindol-Verbindungen  
gemäß Anspruch 1, worin  $R_2$  bis  $R_8$  Wasserstoff bedeuten,  
25  $R_7$  und  $R_8$  Äthyl bedeuten, Z die 2-Hydroxypropylengruppe  
bedeutet und  $R_1$  für Pivaloyl oder Benzoyl steht.

11. 3-Acyloxy-1-phenyl-2-aminocarbonylindol-Verbindungen  
gemäß Anspruch 1, worin  $R_2$  bis  $R_8$  Wasserstoff bedeuten,  
30  $R_7$  und  $R_8$  Äthyl bedeuten, Z die 2-Hydroxypropylengruppe  
oder eine  $R'_1$ -0-Propylengruppe bedeutet und  $R_1$  für Ace-  
tyl, Propionyl, Isobutyryl, Pivaloyl, Dodecanoyl, Ben-  
zoyl, Chlorbenzoyl, Nitrobenzoyl, Methylbenzoyl, Meth-  
oxybenzoyl oder Phenylacetyl steht.

35

12. Arzneimittel enthaltend eine pharmakologisch wirksame  
Menge einer 1-Phenyl-2-aminocarbonylindol-Verbindung

gemäß Anspruch 1 und übliche Hilfs- und/oder Träger-  
stoffe.



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0116360

Nummer der Anmeldung

EP 84 10 1179

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 3)
D,A	FR-M- 1 527 (SESI) * Insgesamt *	1,2	C 07 D 209/42 A 61 K 31/405
A	FR-M- 5 723 (SESI) * Zusammenfassung *	1,2	
P,X	EP-A-O 071 935 (KALI CHEMIE PHARMA) * Ansprüche *	1,2	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 3)
			C 07 D 209/00
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 25-04-1984	Prüfer MAISONNEUVE J.A.
<div>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</div> <div>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</div> <div>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</div> <div>&amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</div>			